



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Nutrição e Perturbações do Espectro Autista: Prevenção e Tratamento

Nutrition and Autism Spectrum Disorders: Prevention and Treatment

Sara Isabel Santos Cunha

Orientado por: Dr^a Marília Ferreira

Coorientado por: Prof. Doutora Renata Barros

Revisão Temática

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2019

Dedicatória

Ao meu irmão que, sem saber, me ensinou a lidar com a diferença e me abriu as portas do seu mundo. Que me faz olhar para a realidade de outra forma e acreditar que podemos fazer a diferença para uma sociedade mais informada.

Por todos estes anos de brincadeiras, conversas e debates.

Por tudo o que me ensinou e continua a ensinar.

Resumo e Palavras-Chave em Português

As perturbações do espectro autista (PEA) definem-se como um conjunto de perturbações no neurodesenvolvimento, que se podem manifestar em défices na comunicação e interação social, comportamentos repetitivos e interesses restritos, assim como perturbações do comportamento alimentar e alterações gastrointestinais. A sua etiologia é multifatorial e resulta da interação entre fatores genéticos e do ambiente.

Vários estudos têm demonstrado que a exposição nutricional e alimentar materna e condições como obesidade e diabetes parecem estar associadas com o desenvolvimento cognitivo das crianças e a prevenção de PEA. Destaca-se o ácido fólico, a colina, outros dadores do grupo metilo, o ferro, os ácidos gordos polinsaturados da série n-3 e a ingestão de peixe gordo. Adicionalmente, a adesão a padrões alimentares mais saudáveis, como a Alimentação Mediterrânica, durante a gravidez parece reduzir a incidência de problemas neurológicos, nomeadamente PEA.

Quanto ao tratamento, os estudos têm incidido em dietas que atuem ao nível da sintomatologia de base, como o caso da dieta isenta de glúten e caseína e da dieta cetogénica. Assim como na manutenção de um peso saudável e redução da sintomatologia gastrointestinal.

Nesta revisão temática são abordados os principais fatores que podem influenciar o neurodesenvolvimento e desempenho cognitivo durante a gestação e o impacto de intervenções nutricionais e alimentares estudadas no tratamento das PEA.

Palavras-chave:

Perturbações do espectro autista; intervenção nutricional; alimentação; prevenção; tratamento.

Resumo e Palavras-Chave em Inglês

Autism Spectrum Disorders (ASD) are defined as a set of neurodevelopmental disorders, which may manifest as deficits in communication and social interaction, repetitive behaviors and restricted interests, as well as eating disorders and gastrointestinal disorders. Its etiology is multifactorial and results from the interaction between genetic and environmental factors.

Several studies have shown that maternal nutritional and dietary exposure, conditions such as obesity and diabetes appear to be associated with children's cognitive development and the prevention of ASD. Of note are folic acid, choline, other donors of the methyl group, iron, n-3 series polyunsaturated fatty acids and the intake of fatty fish. In addition, adherence to healthier dietary patterns, such as Mediterranean Diet, during pregnancy appears to reduce the incidence of neurological problems, notably ASD.

Regarding the treatment, the studies have focused on diets that act at the level of basic symptomatology, such as the case of gluten-free and casein-free diet and the ketogenic diet. As well as maintaining a healthy weight and reducing gastrointestinal symptoms.

This review addresses the main factors that may influence neurodevelopment and cognitive performance during gestation and the impact of nutritional and dietary interventions studied in the treatment of ASD.

Keywords:

Autistic spectrum disorders; nutritional intervention; food; prevention; treatment.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AA: Ácido Araquidónico

AM: Alimentação Mediterrânica

CARS: *Childhood Autism Rating Scale*

DC: Dieta Cetogénica

DGM: Dadores do Grupo Metilo

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

DHA: Ácido Docosahexaenóico

GABA: Ácido Gama-aminobutírico

GI: Gastrointestinais

HC: Hidratos de Carbono

HFD: Dieta Hiperlipídica

Ig: Imunoglobulina

IL: Interleucina

IMC: Índice de Massa Corporal

PA: Padrão Alimentar

PCA: Perturbações do Comportamento Alimentar

PEA: Perturbações do Espectro Autista

AGPI: Ácidos Gordos Polinsaturados

QI: Quociente de Inteligência

SGSC: Dieta isenta de Glúten e Caseína

TCM: Triglicerídeos de Cadeia Média

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral α

Índice

Dedicatória.....	i
Resumo e Palavras-Chave em Português.....	ii
Resumo e Palavras-Chave em Inglês	iii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iv
1. Introdução	1
2. Características clínicas das PEA	2
2.1. Alterações neurológicas.....	2
2.2. Obesidade e Perturbações do comportamento alimentar	2
2.3. Alterações gastrointestinais	3
3. Prevenção das Perturbações do Espectro Autista.....	4
3.1. Estado metabólico materno	4
3.1.1. Índice de Massa Corporal materno	4
3.1.2. Influência da insulina e leptina	5
3.2. Alimentação materna e prevenção de PEA	6
3.2.1. Suplementação de ácido fólico e folato alimentar	7
3.2.3. Suplementação de colina e outros dadores do grupo metilo	7
3.2.4. Suplementação de ferro.....	8
3.2.5. Ácidos Gordos Polinsaturados n-3, n-6 e ingestão de peixe gordo ...	9
3.2.6. Padrões alimentares saudáveis e Alimentação Mediterrânica.....	10
4. Tratamento das Perturbações do Espectro Autista	11
4.1. Dieta isenta de Glúten e Caseína	11
4.2. Dieta Cetogénica	12

5. Reflexão Crítica e Conclusões	14
Referências.....	16
ANEXOS.....	20

1. Introdução

As perturbações do espectro autista (PEA) são definidas como um conjunto de perturbações neurológicas que se caracterizam por défices na comunicação e interação social, comportamentos repetitivos e interesses restritos, manifestando-se durante a primeira infância⁽¹⁻³⁾. Os indivíduos com PEA apresentam hábitos alimentares irregulares, com seletividade marcada e várias aversões. É também comum a presença de alergias alimentares, alterações metabólicas, problemas gastrointestinais (GI), inflamação e epilepsia^(1, 4, 5).

A gravidade do espectro varia de muito leve a grave, com base no comportamento⁽³⁾ e segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* estima-se que 1 em 59 crianças tenha PEA⁽⁶⁾, com maior prevalência no sexo masculino, numa relação de 4/1⁽²⁾. Em Portugal a prevalência é de 1 em 1000 crianças em idade escolar⁽⁷⁾.

As PEA são de origem multifatorial, resultando da interação entre fatores genéticos e do ambiente. Nestes, destaca-se o estado nutricional, a alimentação, o estilo de vida e exposição ao stress da mãe e dos indivíduos com PEA^(1, 8-10).

O tratamento atual é essencialmente farmacológico com atuação ao nível comportamental, nomeadamente agonistas α -adrenérgicos, antagonistas β -adrenérgicos e anticonvulsivantes. No entanto, existem casos refratários à medicação, agravando a manifestação dos sintomas e comorbilidades associadas, com prejuízo na qualidade de vida⁽⁵⁾, de modo que, nos últimos anos, tem-se verificado alguma evolução na procura de tratamentos alternativos/complementares. Contudo, esta é uma área ainda pouco conhecida e com várias questões subjacentes.

Deste modo, a exploração de outras formas de tratamento que incidam sobre os fatores não genéticos, nomeadamente o estado nutricional e a alimentação materna, assim como a alimentação das crianças com PEA, tornam-se áreas de interesse como forma de prevenir e/ou atenuar a manifestação dos sintomas⁽¹⁾.

2. Características clínicas das PEA

2.1. Alterações neurológicas

As perturbações observadas resultam de um conjunto de alterações anatómicas e funcionais que originam um crescimento exagerado do cérebro durante a infância, com alterações na conexão cerebral, o que leva a uma reorganização global do cérebro de forma heterogênea nos indivíduos com PEA⁽³⁾. Estes apresentam um número reduzido de recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA) e redução do número de células de Purkinje no cerebelo, que são as principais produtoras da descarboxilase do glutamato, criando um défice de GABA, principal neurotransmissor inibitório⁽¹¹⁾. Estas alterações prejudicam a sincronização neuronal e originam um desequilíbrio entre os estímulos excitatórios e inibitórios, que resulta numa hiperexcitabilidade dos circuitos neocorticais⁽⁵⁾.

As áreas cerebrais mais afetadas são os lobos temporal e frontal, dando especial importância à amígdala, responsável pelos comportamentos sociais e de agressividade⁽⁵⁾. Alguns autores sugerem que estas anomalias se desenvolvem ainda no útero⁽¹²⁾, considerando o tempo compreendido entre a conceção e os primeiros anos de vida como o período crítico para o desenvolvimento de PEA⁽⁸⁾.

2.2. Obesidade e Perturbações do comportamento alimentar (PCA)

Os estudos realizados no sentido de entender a terapêutica mais adequada para as crianças com PEA incluem fatores como alimentação, atividade física e

medicação, mas os resultados não são claros e não abordam a eficácia da intervenção nutricional de forma isolada nem consideram a severidade das perturbações⁽¹³⁾.

Entre as PCA mais comuns destacam-se a recusa de alimentos específicos com base nas cores e texturas, preferência por alimentos com elevada densidade energética, principalmente constituídos por gorduras saturadas e açúcares simples, comportamentos problemáticos às refeições, ruminação e pica^(4, 14). Estes aumentam a predisposição para o excesso de peso e podem ser um fator de risco para o desenvolvimento de carências nutricionais, nomeadamente nas vitaminas do complexo B, vitaminas D e E, cálcio^(14, 15), magnésio, ferro e zinco⁽¹⁴⁾.

Alguns autores referem que os indivíduos com PEA têm maior risco para desenvolver obesidade e comorbilidades associadas comparativamente aos indivíduos neurotípicos^(4, 13, 14, 16), com maior incidência em crianças entre os 2 e os 5 anos de idade e durante a adolescência, entre os 12 e os 17 anos⁽¹⁶⁾. Facto que se deve a fatores genéticos, terapêutica farmacológica, sedentarismo e PCA^(13, 16).

2.3. Alterações gastrointestinais (GI)

Os indivíduos com PEA têm alterações na composição da microbiota, que se manifestam em sintomas GI, como dor abdominal, obstipação, diarreia, vômitos e refluxo gastroesofágico^(1, 2, 4, 17, 18). Problemas que têm sido associados a comportamentos de isolamento, ansiedade, irritabilidade e frustração⁽¹⁵⁾. Além disso, pensa-se que a seletividade alimentar possa ser um marcador da disbiose⁽⁴⁾. A composição da microbiota intestinal pode influenciar a função neurológica através das interações que estabelece com o sistema imune, que é ativado na presença de disbiose e promove a neuroinflamação através da barreira hematoencefálica devido

ao aumento da produção de citocinas inflamatórias, que interagem com as células nervosas e a expressão genética, tendo como consequência a disfunção neurocognitiva^(17, 19).

3. Prevenção das Perturbações do Espectro Autista

3.1. Estado metabólico materno

O estado metabólico e a alimentação da mãe durante a gravidez têm extrema importância no ambiente gestacional a que o feto está exposto e influenciam o desenvolvimento neural e futuras manifestações comportamentais⁽²⁰⁾, nomeadamente ansiedade, depressão, défice de atenção, hiperatividade e PEA⁽²¹⁾. Estados de malnutrição e inflamação nos períodos pré-concepcional e gestacional podem ter consequências adversas no desenvolvimento neurológico do feto⁽²²⁾. Pensa-se que os fatores com maior impacto se prendem com a disfunção placentária, níveis séricos de citocinas inflamatórias, glicose, insulina e leptina⁽²⁰⁾.

3.1.1. Índice de Massa Corporal (IMC) materno

A obesidade materna tem sido associada ao aumento do risco de PEA devido a fatores como a inflamação, dislipidemia, hiperglicemia, resistência à insulina⁽²¹⁾, restrição do crescimento intrauterino, ganho ponderal excessivo durante a gravidez e diabetes gestacional^(23, 24). Além disso, tem um impacto negativo no crescimento da placenta, embrião e feto e aumenta o risco de complicações pós-parto⁽²⁵⁾.

Tem-se verificado uma associação entre um IMC materno elevado, o risco de PEA^(22, 25) e o Quociente de Inteligência (QI)⁽²⁵⁾ das crianças, manifestando um pior desempenho cognitivo tanto nos casos de obesidade prévia à gravidez como nos casos de ganho ponderal excessivo durante a gestação. Importa também salientar que um IMC materno inferior 18,5 kg/m² tem impactos negativos no

desenvolvimento cognitivo, sugerindo uma relação em forma de U entre o IMC materno e a função cognitiva das crianças^(23, 25).

A obesidade materna pré-gestacional é também apontada como um fator de risco para o desenvolvimento do feto, prevendo-se uma probabilidade duas vezes maior de problemas na regulação de emoções⁽²¹⁾ e défices na expressão linguística⁽²⁰⁾.

Num estudo longitudinal com 1311 pares mãe-filho verificou-se que défices no discurso ou necessidade de terapia da fala, diagnósticos de PEA, hiperatividade e necessidades especiais na aprendizagem eram mais frequentes em filhos de mulheres obesas⁽²⁶⁾. No mesmo sentido, estudos em animais demonstraram que aquando da obesidade materna existe uma produção diminuída do fator neurotrófico derivado do cérebro, reduzindo a neurogénese no hipocampo⁽²¹⁾.

O estado inflamatório associado à obesidade materna leva ao aumento dos marcadores inflamatórios, como interleucinas IL-6, IL-1 e fator de necrose tumoral α (TNF- α), que danificam os oligodendrócitos, resultando numa mielinização deficiente⁽²²⁾. Acontecimento que influencia o desenvolvimento das vias de sinalização dos neurotransmissores serotoninérgicos e dopaminérgicos, sendo estas vias influenciadas também pela quantidade de hormonas como a leptina e a insulina⁽²¹⁾. Além disso, as situações de inflamação e malnutrição contribuem para o aumento do risco de nascimento pré-termo e foi demonstrado que estas crianças apresentam risco três vezes maior de desenvolver perturbações psiquiátricas quando comparadas com crianças de termo⁽²²⁾.

3.1.2. Influência da insulina e leptina

A presença de diabetes gestacional ou estados de hiperglicemia e hiperinsulinemia maternos durante a gestação estão associados a um risco aumentado de

perturbações psiquiátricas, como ansiedade, depressão e dificuldades de interação social^(20, 23). A glicose tem a capacidade de atravessar a barreira placentária, o que leva o pâncreas do feto a produzir mais insulina como resposta ao estado de hiperglicemia. A insulina é um fator de crescimento neural importante pelo que a exposição a elevados níveis desta hormona durante períodos críticos do desenvolvimento pode levar a perturbações do circuito neural^(20, 21, 24).

A leptina é responsável pela regulação de alguns sistemas de neurotransmissores como o dopaminérgico e o serotoninérgico, por inibir os neurónios dopaminérgicos e a síntese de serotonina⁽²⁷⁾. Elevadas concentrações de leptina têm sido associadas a perturbações no neurodesenvolvimento durante a infância, incluindo PEA^(20, 24), assim como à resposta inflamatória, por promover a libertação de citocinas pró-inflamatórias e o aumento da sua expressão na placenta^(23, 27). Já durante a infância constatou-se que as crianças com PEA apresentam concentrações de leptina mais elevadas do que as neurotípicas^(21, 27).

Assim, a obesidade prévia à gravidez e consequente exposição a níveis elevados de leptina e insulina durante o desenvolvimento fetal apresentam-se como fatores de risco para o desenvolvimento de problemas psiquiátricos^(20, 24).

3.2. Alimentação materna e prevenção de PEA

Alguns estudos têm sido realizados no sentido de entender a influência da alimentação materna no desenvolvimento neural do feto. A evidência é ainda pouco robusta mas sugere que padrões alimentares (PA) pouco saudáveis durante a gravidez possam ter influências negativas no comportamento das crianças⁽¹⁰⁾. Destaca-se a importância do ácido fólico, colina e outros dadores do grupo metilo (DGM), ferro, ácidos gordos polinsaturados (AGPI) e a ingestão de peixe na prevenção do desenvolvimento de PEA⁽²⁸⁾.

3.2.1. Suplementação de ácido fólico e folato alimentar

A ingestão de suplementos vitamínicos e minerais durante a gestação e ainda antes da concepção parece estar associada a uma redução de 40% do risco de desenvolvimento de PEA, com especial atenção para o ácido fólico⁽⁸⁾.

Este nutriente é um aliado no desenvolvimento neurológico, reduzindo o risco de defeitos no tubo neural, hiperatividade e défices na linguagem e está diretamente envolvido na expressão genética, síntese proteica e atividade dos neurotransmissores por ser um DGM nas reações de metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA)^(8, 9, 29).

A suplementação em ácido fólico durante a gravidez tem sido associada a uma redução significativa do risco de PEA e problemas comportamentais relacionados^(8, 29, 30). Ainda assim, esta questão deve ser observada de forma cuidada visto existirem opiniões controversas relativamente ao efeito desta suplementação. A exposição a doses excessivas pode desregular a expressão de vários genes associados ao neuro-desenvolvimento⁽³¹⁾, propondo uma relação em forma de U entre a dose de ácido fólico e o risco de PEA⁽³²⁾.

3.2.3. Suplementação de colina e outros dadores do grupo metilo

A metilação do DNA é a adição de um grupo metilo a uma base de citosina na sequência da cadeia de DNA e o seu comprometimento tem sido associado ao desenvolvimento de condições como PEA⁽³³⁾. Este processo é influenciado pela disponibilidade de nutrientes, nomeadamente colina, betaína, metionina, ácido fólico, vitamina B12 e zinco, que são DGM^(33, 34).

A colina mostrou ter efeitos neuroprotetores, tanto em animais, como em humanos, estando presente nos ovos, no leite, alguns tipos de peixe e frutos oleaginosos⁽³⁴⁻

³⁶⁾. Durante a gravidez e lactação o aumento da ingestão de colina está associado a uma redução do risco de defeitos no tubo neural^(9, 34), aumentando a neurogênese no hipocampo, o que estimula o crescimento dos neurónios colinérgicos, a síntese de acetilcolina e sua libertação⁽³⁴⁾. A suplementação de colina durante este período demonstrou uma redução dos comportamentos repetitivos, ansiedade e melhoria do comportamento social das crianças^(34, 37). Ainda assim, salienta-se que os possíveis efeitos do excesso de suplementação de colina não estão bem descritos⁽³⁴⁾.

Observou-se em animais que a suplementação com DGM pode alterar a metilação do DNA, expressão genética e comportamento. Um estudo caso-controlo comparou a influência de uma dieta hiperlipídica (HFD) na gestação, com e sem suplementação em DGM, e qual o efeito da suplementação pós-natal nos descendentes e verificou-se que os recém-nascidos suplementados após o nascimento reverteram os danos cognitivos causados pela HFD, aumentando o número de sinapses e sinalização. Contudo, reconhece-se a necessidade de mais estudos⁽³³⁾.

3.2.4. Suplementação de ferro

O ferro tem um papel fundamental no crescimento da placenta e no desenvolvimento cerebral fetal ao participar na produção de neurotransmissores, mielinização, desenvolvimento do córtex frontal e gânglios da base, pelo que o seu défice tem sido associado a atrasos no desenvolvimento cognitivo e perturbações comportamentais^(22, 28, 38).

Um estudo caso-controlo demonstrou que uma maior ingestão de ferro por parte da mãe parece reduzir o risco de PEA. Verificou-se também existir uma associação entre o défice de ferro e condições metabólicas como obesidade e diabetes, referindo que a presença destas condições, associada a um défice de ferro,

aumenta o risco de PEA em 5 vezes. Ainda assim, há poucos estudos publicados, de forma que é necessária mais evidência para consolidar esta associação⁽³⁸⁾.

3.2.5. Ácidos Gordos Polinsaturados n-3, n-6 e ingestão de peixe gordo

Vários estudos têm demonstrado existir uma relação significativa entre os AGPI da série n-3 e a função cognitiva^(39, 40). Neste sentido, verifica-se que a ingestão materna de AGPI n-3 tem um efeito protetor no risco de desenvolver PEA, influenciando também o QI das crianças^(28, 41).

Durante a gestação há uma maior acumulação de ácido docosahexaenóico (DHA) ao longo do terceiro trimestre, aquando da sinaptogénese, diferenciação, neurogénese e expansão da matéria cinzenta. No período perinatal o défice de DHA leva ao aumento da produção de citocinas, induzindo neuroinflamação⁽³⁹⁾. Além disso, as reservas maternas de ácidos gordos presentes no tecido adiposo são utilizadas pelo feto até ao fim da gravidez e durante os 2 primeiros meses de vida⁽⁴¹⁾, sendo o leite materno o principal fornecedor de AGPI⁽⁴²⁾.

O papel dos AGPI da série n-6 no neurodesenvolvimento é menos claro. No entanto, alguns derivados do ácido araquidónico (AA), como o caso dos endocanabinoides, parecem ter ação na regulação da migração neuronal e indução de interneurónios que expressam GABA no córtex embrionário⁽³⁹⁾. Há também evidência de uma redução de 34% do risco de desenvolver PEA aquando de uma ingestão mais elevada de AGPI n-6⁽⁴¹⁾. Não obstante, estes dados necessitam de ser replicados. Assim, alguns autores consideram existir um efeito protetor por parte dos n-6, outros assumem que estes podem induzir comportamento autista⁽³⁹⁾.

Adicionalmente, importa dar alguma atenção ao rácio n-6/n-3 que, quando aumentado, provoca mudanças na mielinização, o que altera a conexão dos circuitos neurais, podendo interferir no comportamento e cognição⁽³⁹⁾.

O peixe gordo é a fonte primordial de AGPI n-3 e contém vitaminas A, D, E e B12 e proteínas de elevado valor biológico⁽⁴⁰⁾ assim como zinco, que é um dos DGM. Vários estudos mostram que a ingestão de peixe pela mãe está associada a níveis de desenvolvimento cognitivo mais elevados nas crianças^(8, 28, 43).

3.2.6. Padrões alimentares saudáveis e Alimentação Mediterrânica (AM)

Alguns autores trabalharam no sentido de entender a relação entre o PA materno e o desempenho cognitivo das crianças e observou-se que PA que incluem alimentos como frutas, hortícolas, laticínios e peixe e menos produtos processados estão associados a melhores resultados cognitivos e QI mais elevado na infância, sugerindo que uma alimentação equilibrada e variada possa ser benéfica no estado nutricional materno e consequente desenvolvimento fetal ^(44, 45).

A AM caracteriza-se pela ingestão elevada de fruta, produtos hortícolas, cereais inteiros, leguminosas, frutos oleaginosos e o azeite como principal fonte de gordura. Destaca-se a ingestão moderada de carnes brancas e peixe em detrimento das carnes vermelhas e processadas e a ingestão moderada de laticínios⁽⁴⁶⁾. Este PA tem sido negativamente associado a condições como obesidade e diabetes⁽¹⁰⁾ e mostrou ser promotor de menor circunferência da cintura na infância⁽⁴⁷⁾.

Um estudo coorte mostrou uma associação inversa entre a adesão a este PA na gravidez e os comportamentos das crianças, nomeadamente depressão, ansiedade e comportamentos atípicos. Adicionalmente, verificou-se que a AM promove o bem-estar emocional e comportamental das crianças⁽¹⁰⁾.

4. Tratamento das Perturbações do Espectro Autista

A evidência existente no sentido de entender a relação entre a alimentação e as manifestações comportamentais das PEA é ainda limitada mas têm surgido hipóteses com restrições alimentares específicas ou distribuições energéticas de macronutrientes alternativas para crianças com PEA^(19, 48). As estratégias terapêuticas atuais intervêm ao nível comportamental, educacional e farmacológico. Ainda assim, vários pais e cuidadores optam por recorrer a métodos alternativos ou complementares de tratamento^(19, 48-50).

4.1. Dieta isenta de Glúten e Caseína (SGSC)

O recurso a restrição alimentar nos casos de PEA surgiu na sequência das manifestações GI observadas, tendo-se verificado que estes indivíduos apresentam uma permeabilidade intestinal aumentada que, aquando a ingestão de alimentos que contenham glúten ou caseína, permite a passagem de peptídeos com atividade opioide para a circulação sanguínea, afetando o sistema nervoso central^(19, 49-52). Além disso, estes indivíduos aparentam ter maior risco de resposta imune a substâncias como o glúten e a caseína por apresentarem valores séricos de imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM específica para o leite e IgE) mais elevados do que as crianças saudáveis⁽¹⁹⁾. Assim, a dieta isenta de glúten é geralmente acompanhada por restrição de caseína^(19, 53, 54).

Com o objetivo de avaliar a implicação desta dieta no estado nutricional das crianças foi realizado um estudo caso-controlo onde se verificou que as crianças que seguiram a SGSC tinham tendência para apresentar menor peso corporal, menor IMC e menor ingestão energética total, relativamente aos controlos. Além disso, mostraram ingerir mais hortícolas, leguminosas, fibras e AGPI e menos

gorduras saturadas⁽⁵³⁾. No entanto, estudos anteriores associaram a SGSC a uma maior ingestão de gordura e proteína em relação aos hidratos de carbono (HC)⁽⁵³⁾. Visto existir pouca evidência acerca da eficácia desta dieta alguns autores sugerem que esta intervenção deve ser feita caso a caso, tendo em consideração as particularidades de cada indivíduo⁽⁵³⁾ e salientam a necessidade de mais pesquisas acerca de dietas de eliminação no tratamento dos indivíduos com PEA⁽¹⁹⁾.

As principais limitações apontadas à maioria dos estudos feitos neste sentido prendem-se com o tamanho das amostras, as disparidades de faixas etárias, a necessidade de avaliar a adesão à terapêutica e o reduzido tempo de seguimento⁽⁴⁹⁾. Além disso, a terapêutica farmacológica não é tida em consideração nos resultados da maioria dos estudos⁽⁵¹⁾. Assim, a evidência para a implementação de uma SGSC é pouco sólida e os estudos existentes acerca da sua eficácia no tratamento das PEA são ainda inconclusivos e discordantes^(19, 49-51).

4.2. Dieta Cetogénica (DC)

A DC tem vindo a ganhar alguma evidência no tratamento de doenças de origem neurológica, tendo por base uma redução do aporte de HC e aumento da gordura, geralmente numa relação de 4:1 (Lípidos:HC+Proteína), com 90% de lípidos, 6-8% de proteína e 2-4% de HC. Ao induzir um estado de cetose, os corpos cetónicos (acetoacetato, β -hidroxibutirato, acetona) passam a ser o principal substrato energético do organismo⁽⁵⁴⁻⁵⁹⁾. Atualmente, a DC sofreu algumas modificações para aplicação às doenças neurológicas, passando a ter 60-70% de lípidos, essencialmente na forma de triglicerídeos de cadeia média (TCM) e a restrição proteica é menos significativa, dadas as necessidades em idade pediátrica⁽⁵⁹⁾.

O número de estudos sobre a eficácia desta dieta em humanos é muito reduzido e com amostras pequenas^(55, 56, 58-60). Há também limitações quanto à composição exata da dieta, palatibilidade e efeitos lateais⁽⁵⁶⁾. Ainda assim, os resultados obtidos até agora indicam que a indução de um estado de cetose pode vir a ser uma forma de atuação para atenuar os sintomas de PEA^(52, 55, 58, 61).

Estudos em modelos animais têm mostrado resultados positivos ao nível da comunicação, socialização, comportamentos repetitivos, redução de convulsões^(55, 60) e dos níveis de ansiedade^(56, 59). Pensa-se que a DC possa ter algum efeito ao nível do sistema GABA/glutamato^(55, 56) ao inibir a via glicolítica, aumentando o metabolismo oxidativo no cérebro, o que leva ao aumento da capacidade de produção de GABA^(57, 59). Adicionalmente, ratos submetidos a DC mostraram aumentar a formação de mielina e matéria branca no hipocampo e córtex temporal, tendo melhorado a resposta ao stress, a sinalização neuronal e comunicação⁽⁵⁶⁾.

Os estudos em humanos são escassos mas há evidência de que a DC pode ter melhorias significativas a moderadas na escala *Childhood Autism Rating Scale* (CARS), nomeadamente ao nível da concentração, capacidades de aprendizagem, interação e relacionamento social^(55, 56, 59, 61).

Um ensaio clínico com 15 crianças com PEA que seguiram uma DC durante 3 meses mostrou melhorias comportamentais significativas em 50% das crianças. Além disso, 10 participantes deram continuidade à dieta após os 3 meses de estudo e relataram que as melhorias comportamentais se mantiveram⁽⁵⁸⁾.

Apesar das vantagens reportadas, a DC também pode apresentar efeitos indesejados. A restrição proteica e em HC em idade pediátrica pode resultar em lacunas no crescimento e peso inadequado para a idade. A dislipidemia é outra

situação que pode surgir nos indivíduos que apresentam a β -oxidação comprometida. Outros efeitos secundários incluem cálculos renais, refluxo gastroesofágico⁽⁵⁹⁾ e os maioritariamente reportados são perda ponderal, cansaço/fadiga, mudanças no apetite, náuseas, vômitos, obstipação ou diarreia⁽⁵⁵⁾.

5. Reflexão Crítica e Conclusões

O entendimento das PEA está ainda longe de ser completo e o facto de se tratar de uma patologia multifatorial dificulta a focalização da intervenção. Ainda assim, a evidência existente mostra a importância da nutrição e estilo de vida, tanto materno, como das crianças, no desempenho cognitivo e comportamental destes indivíduos. Na presente revisão foca-se o estado metabólico materno, incluindo a obesidade, a inflamação e a diabetes gestacional como fatores com implicação no desenvolvimento neurológico e enfatiza-se a importância da adoção de estilos de vida e PA saudáveis, que evitem o surgimento destas condições. A evidência atual destaca a importância de nutrientes como o ácido fólico, os DGM, o ferro e os AGPI n-3 para o normal desenvolvimento neurológico fetal. Neste sentido, a AM parece ser um PA adequado para a prevenção do desenvolvimento de PEA, visto favorecer a manutenção de um peso saudável e um perfil anti-inflamatório, tanto no período prévio à concepção, como durante a gravidez. No entanto, a maioria dos estudos considera a ingestão dos nutrientes apenas pela suplementação, sem contabilizar a quantidade proveniente da alimentação. É também evidente a necessidade de especificar as doses suplementadas.

Em relação ao tratamento, a evidência é escassa, mas as dietas aqui descritas podem ser uma ferramenta para a redução das manifestações comportamentais das PEA, dependendo da severidade. Ainda assim, há várias limitações como o

reduzido tamanho amostral e tempo de seguimento, poucos dados relativos à população europeia, necessidade de estudos sobre as interações com a medicação e de estudos de comparação entre os duas dietas⁽⁵⁴⁾. É importante referir que, tanto a SGSC, como a DC podem ter implicações no estado nutricional das crianças com PEA^(51, 53), aumentar os comportamentos de seletividade alimentar, a rejeição social e o isolamento por se tratarem de dietas pouco comuns. Além disso, a adesão a esta alimentação é geralmente dispendiosa e implica o envolvimento de toda a família e comunidade. Realça-se também a necessidade de manutenção de um peso saudável e redução dos sintomas GI, sendo a alimentação um determinante da composição e função da microbiota intestinal e da composição corporal. As intervenções neste sentido são aplicáveis aos indivíduos neurotípicos, sem evidência de que possam ser generalizadas para as crianças com PEA, o que dificulta a sua monitorização⁽¹³⁾. Assim, evidencia-se a necessidade de mais estudos, com maiores amostras e tempos de seguimento mais longos, assim como o estudo da interação com a terapêutica farmacológica, efeitos laterais e implicações das dietas abordadas no estado nutricional das crianças. A intervenção ao nível da microbiota de forma a estabilizar os sintomas GI poderá ser também uma área a explorar.

Em conclusão, a prevenção no período pré-concepcional e monitorização na gravidez, a criação de equipas multidisciplinares, a personalização dos métodos de tratamento o mais precocemente possível e o envolvimento familiar e da comunidade, tendo em consideração as necessidades das famílias e as características das crianças parecem ser pontos chave para o sucesso e devem ser pensados em futuras intervenções.

Referências

1. Peretti S, Mariano M, Mazzocchetti C, Mazza M, Pino MC, Verrotti Di Pianella A, et al. Diet: the keystone of autism spectrum disorder? *Nutr Neurosci*. 2018;1-15.
2. Samsam M, Ahangari R, Naser SA. Pathophysiology of autism spectrum disorders: revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(29):9942-51.
3. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018; 392:508-20.
4. Goldschmidt J, Song HJ. At-risk and underserved: a proposed role for nutrition in the adult trajectory of autism. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2015; 115(7):1041-7.
5. Park HR, Lee JM, Moon HE, Lee DS, Kim BN, Kim J, et al. A Short Review on the Current Understanding of Autism Spectrum Disorders. *Experimental neurobiology*. 2016; 25(1):1-13.
6. Copeland J. What Is Autism Spectrum Disorder? American Psychiatric Association; 2018. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/patients-families/autism/what-is-autism-spectrum-disorder>.
7. Oliveira G, Ataíde A, Marques C, Miguel TS, Coutinho AM, Mota-Vieira L, et al. Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization, and medical conditions. *Developmental medicine and child neurology*. 2007; 49(10):726-33.
8. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International journal of epidemiology*. 2014; 43(2):443-64.
9. Anjos T, Altmae S, Emmett P, Tiemeier H, Closa-Monasterolo R, Luque V, et al. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr*. 2013; 52(8):1825-42.
10. House JS, Mendez M, Maguire RL, Gonzalez-Nahm S, Huang Z, Daniels J, et al. Periconceptional Maternal Mediterranean Diet Is Associated With Favorable Offspring Behaviors and Altered CpG Methylation of Imprinted Genes. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2018; 6:107.
11. Barbeau WE. Neonatal and regressive forms of autism: Diseases with similar symptoms but a different etiology. *Medical hypotheses*. 2017; 109:46-52.
12. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009; 195(1):7-14.
13. Healy S, Pacanowski CR, Williams E. Weight management interventions for youth with autism spectrum disorder: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2019; 43(1):1-12.
14. Ranjan S, Nasser JA. Nutritional status of individuals with autism spectrum disorders: do we know enough? *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2015; 6(4):397-407.
15. Yang XL, Liang S, Zou MY, Sun CH, Han PP, Jiang XT, et al. Are gastrointestinal and sleep problems associated with behavioral symptoms of autism spectrum disorder? *Psychiatry research*. 2018; 259:229-35.
16. Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and Autism. *Pediatrics*. 2015; 136(6):1051-61.
17. Lombardi VC, De Meirleir KL, Subramanian K, Nourani SM, Dagda RK, Delaney SL, et al. Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future

opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *J Nutr Biochem*. 2018; 61:1-16.

18. Compart PJ. The pathophysiology of autism. *Glob Adv Health Med*. 2013; 2(6):32-7.

19. Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ, Arias Vasquez A, Buitelaar JK, Rommelse NN. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017; 26(9):1067-79.

20. Sullivan EL, Nousen EK, Chamblou KA, Grove KL. The Impact of Maternal High-Fat Diet Consumption on Neural Development and Behavior of Offspring. *International journal of obesity supplements*. 2012; 2:S7-s13.

21. Sullivan EL, Nousen EK, Chamblou KA. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav*. 2014; 123:236-42.

22. Vohr BR, Poggi Davis E, Wanke CA, Krebs NF. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Preconception and Pregnancy in Low-Resource Settings. *Pediatrics*. 2017; 139(Suppl 1):S38-s49.

23. Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenatal diagnosis*. 2017; 37(1):95-110.

24. Moser VC, McDaniel KL, Woolard EA, Phillips PM, Franklin JN, Gordon CJ. Impacts of maternal diet and exercise on offspring behavior and body weights. *Neurotoxicology and teratology*. 2017; 63:46-50.

25. Contu L, Hawkes CA. A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(5)

26. Jo H, Schieve LA, Sharma AJ, Hinkle SN, Li R, Lind JN. Maternal prepregnancy body mass index and child psychosocial development at 6 years of age. *Pediatrics*. 2015; 135(5):e1198-209.

27. Valteau JC, Sullivan EL. The impact of leptin on perinatal development and psychopathology. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2014; 61-62:221-32.

28. Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ, Krakowiak P. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*. 2018; 11(4):554-86.

29. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *The American journal of clinical nutrition*. 2012; 96(1):80-9.

30. Suren P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *Jama*. 2013; 309(6):570-7.

31. Wiens D, DeSoto MC. Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism?-A Review. *Brain Sci*. 2017; 7(11)

32. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018; 32(1):100-11.

33. McKee SE, Grissom NM, Herdt CT, Reyes TM. Methyl donor supplementation alters cognitive performance and motivation in female offspring from high-fat diet-fed dams. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2017; 31(6):2352-63.
34. Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. Neuroprotective Actions of Dietary Choline. *Nutrients*. 2017; 9(8)
35. Medicine NAO, Board FaN. DietaryReferenceIntakes: Thiamin,Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academies Press; 1998.
36. Wallace TC, Fulgoni VL. Usual Choline Intakes Are Associated with Egg and Protein Food Consumption in the United States. *Nutrients*. 2017; 9(8)
37. Langley EA, Krykbaeva M, Blusztajn JK, Mellott TJ. High maternal choline consumption during pregnancy and nursing alleviates deficits in social interaction and improves anxiety-like behaviors in the BTBR T+Itpr3tf/J mouse model of autism. *Behavioural brain research*. 2015; 278:210-20.
38. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Krakowiak P, Hansen RL, Ozonoff S. Maternal intake of supplemental iron and risk of autism spectrum disorder. *American journal of epidemiology*. 2014; 180(9):890-900.
39. Morgese MG, Trabace L. Maternal Malnutrition in the Etiopathogenesis of Psychiatric Diseases: Role of Polyunsaturated Fatty Acids. *Brain Sci*. 2016; 6(3)
40. Gil A, Gil F. Fish, a Mediterranean source of n-3 PUFA: benefits do not justify limiting consumption. *Br J Nutr*. 2015; 113 Suppl 2:S58-67.
41. Lyall K, Munger KL, O'Reilly EJ, Santangelo SL, Ascherio A. Maternal dietary fat intake in association with autism spectrum disorders. *American journal of epidemiology*. 2013; 178(2):209-20.
42. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal*. 2010; 8(3)
43. Starling P, Charlton K, McMahon AT, Lucas C. Fish intake during pregnancy and foetal neurodevelopment--a systematic review of the evidence. *Nutrients*. 2015; 7(3):2001-14.
44. Freitas-Vilela AA, Pearson RM, Emmett P, Heron J, Smith A, Emond A, et al. Maternal dietary patterns during pregnancy and intelligence quotients in the offspring at 8 years of age: Findings from the ALSPAC cohort. *Maternal & child nutrition*. 2018; 14(1)
45. Conway MC, Mulhern MS, McSorley EM, van Wijngaarden E, Strain JJ, Myers GJ, et al. Dietary Determinants of Polyunsaturated Fatty Acid (PUFA) Status in a High Fish-Eating Cohort during Pregnancy. *Nutrients*. 2018; 10(7)
46. Pinho I, Rodrigues S, Franchini B, Graça P. Padrão Alimentar Mediterrânico: Promotor de Saúde. In: Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável, Saúde DGd, editores.; 2016. Disponível em: http://www.alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp/wp-content/files_mf/1455296179Padr%C3%A3oAlimentarMediterr%C3%A2nico_Pro motordesa%C3%BAde.pdf.
47. Gonzalez-Nahm S, Mendez M, Robinson W, Murphy SK, Hoyo C, Hogan V, et al. Low maternal adherence to a Mediterranean diet is associated with increase in methylation at the MEG3-IG differentially methylated region in female infants. *Environ Epigenet*. 2017; 3(2):dvx007.

48. Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML, Warren ZE. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017; 139(6)
49. Piwowarczyk A, Horvath A, Lukasik J, Pisula E, Szajewska H. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2018; 57(2):433-40.
50. Navarro F, Pearson DA, Fatheree N, Mansour R, Hashmi SS, Rhoads JM. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci*. 2015; 18(4):177-85.
51. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD, et al. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2016; 46(1):205-20.
52. Herbert MR, Buckley JA. Autism and dietary therapy: case report and review of the literature. *Journal of child neurology*. 2013; 28(8):975-82.
53. Mari-Bauset S, Llopis-Gonzalez A, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Suarez-Varela MM. Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2016; 46(2):673-84.
54. El-Rashidy O, El-Baz F, El-Gendy Y, Khalaf R, Reda D, Saad K. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metab Brain Dis*. 2017; 32(6):1935-41.
55. Castro K, Faccioli LS, Baronio D, Gottfried C, Perry IS, dos Santos Riesgo R. Effect of a ketogenic diet on autism spectrum disorder: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2015; 20:31-38.
56. Bostock EC, Kirkby KC, Taylor BV. The Current Status of the Ketogenic Diet in Psychiatry. *Front Psychiatry*. 2017; 8:43.
57. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. 2017; 30(2):187-92.
58. Lee RWY, Corley MJ, Pang A, Arakaki G, Abbott L, Nishimoto M, et al. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol Behav*. 2018; 188:205-11.
59. Napoli E, Duenas N, Giulivi C. Potential therapeutic use of the ketogenic diet in autism spectrum disorders. *Front Pediatr*. 2014; 2:69.
60. Ruskin DN, Murphy MI, Slade SL, Masino SA. Ketogenic diet improves behaviors in a maternal immune activation model of autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0171643.
61. Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, Spilioti M, Skarpalezou A, Makaronas N, et al. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *Journal of child neurology*. 2003; 18(2):113-8.

ANEXOS

Tabela 1: Lista de estudos analisados relativos a prevenção e tratamento das PEA.

Autores	País	Desenho do estudo	Amostra	Metodologia	Resultados	Limitações
Índice de Massa Corporal materno e PEA						
<i>Jo H. et al.</i> ²⁶ Pediatrics (2015)	EUA	Coorte	1311 pares mãe-filho	<ul style="list-style-type: none"> Objetivo: estudar a associação entre o IMC materno prévio à gravidez e o desenvolvimento psicossocial das crianças Acompanhamento entre o 3º trimestre de gravidez e o 1º ano de vida das crianças; Novo contacto quando as crianças completaram 6 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> Mães obesas relataram mais frequentemente défices no discurso ou necessidade de terapia da fala, diagnósticos de autismo, hiperatividade e necessidades especiais na aprendizagem. Mulheres com baixo peso antes da tiveram filhos com baixo peso para a idade gestacional; Mulheres com obesidade classe II ou III tiveram crianças com excesso de peso para a idade gestacional; Tendência para o peso das crianças manteve-se aos 6 anos de idade; 	<ul style="list-style-type: none"> Os défices comportamentais e capacidade cognitiva das crianças foram relatados pelas mães, sem confirmação clínica (com exceção dos diagnósticos de hiperatividade e autismo); O IMC materno foi calculado com base no peso e altura reportados; As mulheres tendem a relatar um peso mais baixo do que o real nos casos de excesso ponderal; Não foi recolhida informação acerca da utilização de medicamentos pelas crianças, o que pode subvalorizar as manifestações comportamentais e cognitivas; Fatores sociodemográficos podem ser confundidores.
Suplementação de ácido fólico e folato alimentar						
<i>Surén et al.</i> ³⁰ Jama (2013)	Noruega	Coorte	85176 crianças com PEA	<ul style="list-style-type: none"> Exposição a suplementação em ácido fólico 4 semanas antes da gravidez e 8 semanas após o início da gravidez; QFA à 18ª semana de gravidez e à 22ª para recolha de informação adicional; 	<ul style="list-style-type: none"> A suplementação de ácido fólico materno 4 semanas antes a 8 semanas após o início da gravidez foi associada a ↓ risco de PEA; O uso de suplementos de ácido fólico foi associado com ↑ nível socioeconómico e padrões de comportamento materno com maior preocupação com a saúde. 	<ul style="list-style-type: none"> Não foi avaliado o folato proveniente da alimentação; Não foram definidas doses de suplementação.
<i>Schmidt RJ et al.</i> ²⁹ Am J Clin Nutr (2012)	EUA	Caso-controlo	429 crianças com PEA vs 278 crianças com desenvolvimento típico; Idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos de idade	<ul style="list-style-type: none"> Ingestão materna de ácido fólico avaliada por entrevista telefónica Ingestão de multivitamínicos antes e durante a gravidez, suplementação específica de ácido fólico e ingestão de cereais fortificados) 	<ul style="list-style-type: none"> Suplementação de ácido fólico 3 meses antes da gravidez foi associada a ↓ significativa no risco de desenvolver problemas comportamentais, atrasos na linguagem, hiperatividade e PEA 	<ul style="list-style-type: none"> Não foi avaliado o folato proveniente da alimentação; Não foram definidas doses de suplementação; Informação foi recolhida de forma retrospectiva (viés de memória)
<i>Raghavan R et al.</i> ³² Paediatr Perinat Epidemiol (2018)	EUA	Coorte	1257 mulheres grávidas	<ul style="list-style-type: none"> Colheita de sangue 24-72h após o parto para avaliação dos níveis séricos de folato; Avaliação da utilização de suplementação por questionário 	<ul style="list-style-type: none"> Suplementação ≤ 2 vezes/semana: ↑ o risco de desenvolvimento de PEA; Suplementação 3 a 5 vezes/semana: ↓ o risco PEA; Suplementação > 5 vezes/semana ↑ risco de PEA; Relação em forma de U entre a suplementação em ácido fólico e o risco de PEA. 	<ul style="list-style-type: none"> Não foi contabilizada a dose de ácido fólico contida em cada suplemento; A colheita de sangue foi realizada 24 a 72 horas após o parto, o que pode representar os valores séricos apenas relativos ao último trimestre de gravidez; Os níveis séricos de folato aumentados podem ser consequência do efeito aditivo entre a suplementação e o folato alimentar (não contabilizado).

Tabela 1: Lista de estudos analisados relativos a prevenção e tratamento das PEA (continuação).

Autores	País	Desenho do estudo	Amostra	Metodologia	Resultados	Limitações
Suplementação de ferro						
<i>Schmidt RJ et al.</i> ³⁸ Am J Epidemiol (2014)	EUA	Caso-controle	520 crianças com PEA vs 346 com desenvolvimento típico; idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos	<ul style="list-style-type: none">• Avaliação da ingestão de ferro pela mãe 3 meses antes da gravidez, durante e no período de amamentação por entrevista telefônica (ingestão de suplementos multivitamínicos, suplementação específica de ferro e alimentos fortificados);• Calculou-se a ingestão diária total para cada mulher em cada mês.	<ul style="list-style-type: none">• A associação entre ↑ ingestão de ferro e ↓ risco de PEA é maior no período de aleitamento;• Mães de crianças com PEA foram aquelas que relataram ↓ ingestão de ferro;• Ingestão ≥ 86 mg/dia parece ser protetora do desenvolvimento de PEA.	<ul style="list-style-type: none">• A ingestão de ferro foi avaliada de forma retrospectiva (viés de memória);• Não foi questionada a razão para a utilização de suplementos orais nem se avaliaram os níveis séricos de ferro na população em estudo (fator de confundimento, visto que algumas mulheres recorrem a suplementação por anemia);• Não foram avaliados os níveis séricos de ferro nas mães nem nas crianças.
Suplementação de colina e outros dadores do grupo metilo						
<i>Langley et al.</i> ³⁷ Behav Brain Res (2015)	EUA	Coorte	Modelos animais (ratos)	<ul style="list-style-type: none">• Ratos suplementados com 36 mmol/kg de colina antes da concepção, durante a gestação e aleitamento;• Grupo controle ingeriu 8 mmol/kg de colina	<ul style="list-style-type: none">• Os descendentes do grupo suplementado melhorou significativamente a interação social, apresentavam menores níveis de ansiedade e menos comportamentos repetitivos	<ul style="list-style-type: none">• Estudo efetuado em animais difícuta a extrapolação para humanos.
<i>McKee et al.</i> ³³ Faseb j (2017)	EUA	Caso-controle	Modelos animais (ratos)	<ul style="list-style-type: none">• Ratos foram divididos em 3 grupos: 1 grupo recebeu dieta controle, 1 grupo recebeu HFD, 1 grupo recebeu HFD com suplementação de grupos metilo (composição das dietas na Tabela ...) durante o período de gestação e lactação.	<ul style="list-style-type: none">• HFD prejudicou a capacidade cognitiva ao interromper a função da metiltransferase, levando a défices comportamentais, maior tempo de resposta a estímulos e pior memória;• HFD apresentou efeitos adversos na estabilidade sináptica e complexidade dendrítica dos novos neurónios;• Os recém-nascidos suplementados em dadores do grupo metilo nas primeiras 3 a 6 semanas de vida mostraram uma capacidade para reverter os danos cognitivos causados pela HFD, por aumentar o número de sinapses e sinalização.	<ul style="list-style-type: none">• Foi utilizada uma fórmula multivitamínica para a suplementação em dadores do grupo metilo, não havendo evidência do efeito isolado de cada um dos micronutrientes;• As dietas comparadas (HFD e controle) tinham diferentes quantidades de hidratos de carbono, o que faz com que permaneça a dúvida se os resultados observados se deveram apenas ao aumento do teor de gordura da dieta ou se há uma associação com a redução do teor de hidratos de carbono;• Estes resultados são apenas válidos para o sexo feminino, sendo necessário confirmar os achados para o sexo masculino.

Tabela 1: Lista de estudos analisados relativos a prevenção e tratamento das PEA (continuação).

Autores	País	Desenho do estudo	Amostra	Metodologia	Resultados	Limitações
Ácidos Gordos Polinsaturados (AGPI) n-3						
<i>Lyall et al.</i> ⁴¹ Am J Epidemiol (2013)	EUA	Coorte	317 mães que relataram ter um filho com PEA	<ul style="list-style-type: none">OFA com 131 itens para avaliar a ingestão alimentar;Resultados foram divididos em quintis	<ul style="list-style-type: none">↑ ingestão de AGPI totais foi associada a ↓ risco de PEA;Mulheres com ↓ consumo de AGPI n-3 apresentaram um aumento de 53% no risco de ter um filho com PEA;Mulheres com ingestão ↑ de AGPI n-6 apresentaram uma redução de aproximadamente 40% do risco de ter uma criança com PEA.↓ atividade física, ↑ IMC foram associados a um ↑ igest. de gordura total e ↓ ingest. de AGPI n-3;Mulheres no quintil mais alto de ingestão de AGPI n-6 tiveram uma redução de 34% no risco de ter uma criança com PEA em comparação quintis mais baixo;	<ul style="list-style-type: none">A informação dietética materna não foi recolhida durante a gravidez para todas as participantes;Ingestão alimentar foi avaliada inteiramente através do relato das mães, não existindo modo de confirmação da informação.
Padrão Alimentar Materno						
<i>Hause et al.</i> ¹⁰ Front Cell Dev Biol (2018)	EUA	Coorte	325 pares mãe-filho; crianças com idades compreendidas entre os 12 e os 24 meses de idade	<ul style="list-style-type: none">OFA peri-concepcional para avaliação da ingestão alimentar desde o último período menstrual;Respostas convertidas em alimentos, grupos de alimentos, energia e nutrientes;Álcool foi excluído.	<ul style="list-style-type: none">Adesão a AM melhora os comportamentos das crianças;Inversamente relacionada com incidência de depressão, ansiedade, comportamentos atípicos e padrões comportamentais característicos do autismo;AM promove o bem-estar emocional e comportamental das crianças.	<ul style="list-style-type: none">Pequeno tamanho amostra;Ausência de informação acerca da alimentação das crianças após o nascimento;Falta de seguimento da evolução das crianças após os 24 meses de idade;O QI materno e cuidados maternos podem ser confundidores dos resultados.
<i>Freitas-Vijela et al.</i> ⁴⁴ Matern Child Nutr (2018)	Inglaterra	Coorte	14541 grávidas, das quais 13988 crianças sobreviveram até 1 ano de idade	<ul style="list-style-type: none">Questionário de autopreenchimento materno às 8, 18 e 32 semanas de gestação e 6 meses após o parto para obter informações relativas ao estado geral da mãe e das crianças.	<ul style="list-style-type: none">↑ ingestão de frutas e produtos hortícolas durante a gravidez foi associada a melhor desempenho verbal e QI mais elevado aos 8 anos de idadecomparativamente aos filhos de mulheres que ingeriam mais carne vermelha, pão branco e alimentos processados;↑ ingestão de café e pão foram associados a pior desempenho cognitivo dos filhos.Mulheres que cumpriam PA mais saudáveis eram também as que relatavam maior escolaridade, ausência de hábitos tabágicos, prática de amamentação e idades mais avançadas (≥ 30 anos);	<ul style="list-style-type: none">Perda de seguimento de alguns indivíduos da amostra inicial;OFA sujeito ao viés de memória;Questionário que avaliou o estado geral da mãe e das crianças estava dependente do preenchimento das mães (sem confirmação).

Tabela 1: Lista de estudos analisados relativos a prevenção e tratamento das PEA (continuação).

Autores	País	Desenho do estudo	Amostra	Metodologia	Resultados	Limitações
Padrão Alimentar Materno (cont.)						
Conway et al. ⁴⁵ Nutrients (2018)	Seychelles	Coorte	1535 mulheres grávidas	<ul style="list-style-type: none">• QFA aplicado às 28 semanas de gestação, relativo aos 6 meses passados + Análises ao sangue;• Total de 18 grupos de alimentos, que foram divididos e 4 padrões alimentares.• Questionário retrospectivo da utilização de peixe de modo a definir o nº de vezes/semana que as mulheres consumiram peixe durante a gravidez;	<ul style="list-style-type: none">• PA que continha peixes gordos, frutas e bebidas, incluindo sumos de fruta, água e bebidas quentes, foi associado a ↑ concentrações séricas de DHA e AGPI n-3 total;• PA que incluíam produtos processados, carnes e snacks açucarados foram associados a valores mais elevados de AGPI n-6 do que AGPI n-3;• PA que continha produtos processados carne e ovos foi o mais frequente mas não mostrou nenhuma associação significativa com o teor de AGPI.	<ul style="list-style-type: none">• QFA suscetível ao viés de memória;• QFA utilizado não foi validado;• Dados relativos à ingestão alimentar e amostras de sangue foram recolhidos apenas uma vez, não sendo representativo de todas as fases da gravidez.
Dieta isenta de glúten e caseína nas crianças com PEA						
Navarro et al. ⁵⁰ Nutr Neurosci (2015)	EUA	Ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo	12 crianças com PEA	<ul style="list-style-type: none">• Intervenção durou 6 semanas, das quais 2 foram período de wash-out ;• Acrianças foram divididas em dois grupos:<ul style="list-style-type: none">• 1 recebia diariamente 1 g/kg de farinha de arroz,• o outro recebia 0,5 g/kg de glúten em pó + 0,5 g/kg de leite desidratado desnatado.	<ul style="list-style-type: none">• Ligeira redução nos níveis de hiperatividade e irritabilidade naqueles que seguiram a dieta contendo glúten e produtos lácteos, contrariamente aqueles que foram submetidos à dieta isenta de glúten e caseína;• Não se observaram alterações GI significativas em nenhum grupo.	<ul style="list-style-type: none">• Pequeno tamanho da amostra;• Hesitação por parte dos pais para modificações na dieta.
Mari-Bauset et al. ⁵³ J Autism Dev Disord (2016)	Espanha	Caso-controlo	131 crianças com PEA, com idades compreendidas entre os 6 e os 9 anos de idade	<ul style="list-style-type: none">• <u>Objetivo:</u> avaliar a implicação da SGSC no estado nutricional das crianças• 20 casos seguiram uma dieta SGSC;• 85 controlos seguiram dieta habitual;• O seguimento durou 3 meses.	<ul style="list-style-type: none">• Os casos apresentaram uma tendência para ter ↓ peso corporal, IMC e ingestão energética total relativamente aos controlos e, por isso, ↓ tendência para excesso de peso ou obesidade.• Os casos apresentaram ↑ ingestão de fibras, AGPI, hortícolas e leguminosas. Apresentaram valores mais baixos de vitamina A, biotina, cálcio, fósforo, iodo, sódio e gorduras saturadas.	<ul style="list-style-type: none">• Pequeno tamanho da amostra;• Ausência de informação acerca da dieta controlo;• Não foi avaliada a adequação da dieta;• Utilizaram-se registos alimentares de apenas 3 dias.

Tabela 1: Lista de estudos analisados relativos a prevenção e tratamento das PEA (continuação).

Autores	País	Desenho do estudo	Amostra	Metodologia	Resultados	Limitações
Dieta Cetogénica na crianças com PEA						
<i>Evangelidou et al.</i> ⁶¹ J Child Neurol (2003)	EUA	Coorte (Estudo piloto)	30 crianças autistas, com idades compreendidas entre os 4 e os 10 anos	<ul style="list-style-type: none">• DC durante 6 meses por períodos de 4 semanas, com intervalos de 2 semanas com dieta livre• DC constituída por 30% TCMA, 30% nata, 11% gordura saturada, 19% HC, 10% proteína• Seguimento durante 1 ano	<ul style="list-style-type: none">• Melhorias significativas no comportamento social e interação, linguagem, comportamentos estereotipados e hiperatividade;• 2 casos de autismo leve/moderado descontinuaram a terapêutica farmacológica• Efeitos da DC persistiam nas semanas de intervalo• 5 crianças descontinuaram a DC por ausência de melhorias.• Melhoría da função cognitiva e linguagem	<ul style="list-style-type: none">• Reduzido tamanho da amostra;• Falta de grupo controlo;• 7 crianças não toleraram a DC.
<i>Herbert et al.</i> ⁵² J Child Neurol (2013)	Grécia	Relato de caso	Criança do sexo feminino com 12 anos com autismo severo e obesidade	<ul style="list-style-type: none">• DC 1,5:1, com TCM como principal fonte de gordura;• Restrição de glúten e caseína desde os 5 anos	<ul style="list-style-type: none">• Melhoría significativa da interação social• Resolução completa dos comportamentos estereotipados e ↓ convulsões• Colesterol total 160 mg/dL 1 após DC (vs. 152 mg/dL antes do início da DC).	<ul style="list-style-type: none">• Caso isolado;• Sem comparação com controlo;• Possíveis interações com terapêutica farmacológica.
<i>Lee et al.</i> ⁵⁸ Physiol Behav (2018)	Havai	Ensaio clínico	15 crianças com PEA, com idades compreendidas entre os 2 e os 17 anos	<ul style="list-style-type: none">• Durante 3 meses seguiram uma DC sem glúten e caseína: 20-25g HC/dia; Proteína de acordo com as necessidades individuais e o restante em lípidos, sendo 20% na forma de TCM	<ul style="list-style-type: none">• 50% das crianças mostraram melhorias significativas nas atitudes de imitação, expressão corporal, medo e nervosismo;• 10 participantes mantiveram a dieta após os 3 meses da intervenção e relataram que as melhorias comportamentais se mantiveram.	<ul style="list-style-type: none">• Pequeno tamanho da amostra;• Ausência de um grupo controlo;• Não foram recolhidas informações acerca dos efeitos da dieta cetogénica em indivíduos neurotípicos.
Dieta Cetogénica vs. Dieta Isenta de glúten e caseína nas crianças com PEA						
<i>El-Rashidy et al.</i> ⁵⁴ Metab Brain Dis (2017)	Egito	Caso-controlo	45 crianças com PEA, com idades compreendidas entre os 3 e os 8 anos	<ul style="list-style-type: none">• A crianças foram divididas em 3 grupos:<ul style="list-style-type: none">• G1 seguiu DC (60% gordura, 30% proteína, 10% Hidratos de carbono);• G2 seguiu SGSC com distribuição de acordo com as necessidades para a idade;• G3 seguiu uma dieta regular sem restrições de acordo com as suas necessidades (controlo).	<ul style="list-style-type: none">• G1: 5 crianças foram excluídas por falta de cumprimento da dieta; as restantes notaram melhorias significativas no discurso, capacidade cognitiva e socialização; 6 casos de autismo moderado reduziram para 2 e 9 casos de autismo severo reduziram para 4.• G2: verificaram-se melhorias significativas nos discurso e comportamentos; inicialmente não existiam casos leves, 3 eram moderados e 12 severos, tendo passado para 2, 10 e 3, respetivamente	<ul style="list-style-type: none">• Pequeno tamanho da amostra;• Ausência de informação sobre efeitos laterais;• Ausência de comparação de parâmetros bioquímicos.